

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

- ▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявлять новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

САФНЕЛО, 300 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

Анифролумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело группы иммуноглобулина G1 каппа (IgG1κ), продуцируемое в клетках миеломы мыши (NS0) с помощью технологии рекомбинантной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: анифролумаб.

Каждый флакон содержит 300 мг анифролумаба.

Каждый мл содержит 150 мг анифролумаба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

От прозрачной до опалесцирующей, от бесцветной до желтоватого цвета жидкость, практически свободная от видимых частиц.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат САФНЕЛО показан в качестве дополнительной терапии для лечения взрослых пациентов с активной среднетяжелой и тяжелой системной красной волчанкой (СКВ) с наличием аутоантител, при недостаточном ответе на стандартную терапию.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение должно быть назначено и должно контролироваться врачом, имеющим опыт лечения СКВ.

Препарат предназначен для введения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата САФНЕЛО составляет 300 мг в виде внутривенной инфузии продолжительностью 30 минут один раз в 4 недели.

Пациентам, у которых в анамнезе были зарегистрированы инфузионные реакции, перед инфузией анифролумаба может быть назначена премедикация (например, антигистаминные препараты) (см. раздел 4.4).

Пропуск дозы

В случае пропуска запланированной инфузии следует ввести препарат в кратчайшие сроки. Минимальный интервал между введениями доз препарата составляет 14 дней.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Коррекция дозы не требуется. Информация о применении препарата у пациентов в возрасте ≥ 65 лет ограничена ($n=20$); данные о применении препарата у пациентов старше 75 лет отсутствуют (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы не требуется. Опыт применения препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией почечной недостаточности отсутствует (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность анифролумаба у детей и подростков младше 18 лет не были установлены, данные отсутствуют.

Способ применения

Для внутривенного введения.

Препарат САФНЕЛО нельзя вводить внутривенно струйно или в виде болюсной инъекции. После разведения концентрата 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций препарат

САФНЕЛО следует ввести в виде инфузии продолжительностью 30 минут с использованием инфузионной системы для внутривенных инфузий, содержащей встроенный или дополнительный стерильный фильтр от 0,2 до 15 микрон с низким связыванием белков. При развитии инфузионной реакции введение препарата может быть замедлено или прервано.

По завершении инфузии инфузионный набор следует промыть 25 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций, чтобы обеспечить полное введение раствора для инфузий.

Не следует одновременно вводить какие-либо другие препараты, используя одну и ту же инфузионную систему.

Инструкции по разбавлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к анифролумабу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Отслеживаемость

Для улучшения отслеживаемости биологических лекарственных средств название и номер серии применяемого лекарственного средства следует четко фиксировать.

Группы пациентов, исключенные из клинических исследований

Применение анифролумаба в комбинации с другими биологическими препаратами, в том числе, таргетными препаратами, направленными на В-лимфоциты, не изучалось. Поэтому не рекомендуется применение анифролумаба в комбинации с биологическими препаратами.

Применение анифролумаба у пациентов с тяжелым активным поражением центральной нервной системы при СКВ или тяжелым активным волчаночным нефритом не изучалось (см. раздел 5.1).

Реакции гиперчувствительности

Были отмечены серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, после введения анифролумаба (см. раздел 4.8).

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях продолжительностью 52 недели серьезные реакции гиперчувствительности (включая ангионевротический отек) были

зарегистрированы у 0,6% пациентов, получавших анифролумаб.

У пациентов с инфузионными реакциями и/или гиперчувствительностью в анамнезе перед инфузией анифролумаба может быть назначена премедикация (например, антигистаминные препараты) (см. раздел 4.2).

В случае возникновения серьезной инфузионной реакции или реакции гиперчувствительности (например, анафилаксии) введение анифролумаба следует немедленно прервать и начать соответствующую терапию.

Инфекции

Анифролумаб увеличивает риск развития инфекций дыхательных путей и опоясывающего лишая (наблюдались случаи диссеминированного опоясывающего лишая) (см. раздел 4.8).

У пациентов с СКВ, также получающих иммунодепрессанты, отмечается повышенный риск развития опоясывающего лишая.

В контролируемых клинических исследованиях развивались серьезные инфекции, иногда – с летальным исходом, в том числе у пациентов, получавших анифролумаб.

Из-за механизма действия анифролумаб следует использовать с осторожностью у пациентов с хроническими инфекциями, рецидивирующими инфекциями в анамнезе или идентифицированными факторами риска инфекций. Лечение анифролумабом не следует начинать у пациентов с клинически значимой активной инфекцией, пока инфекция не разрешится, или не будет проведено адекватное лечение. Следует проинструктировать пациентов обратиться за медицинской помощью при появлении признаков и симптомов клинически значимой инфекции. Если у пациента развивается инфекция, или стандартная терапия не оказывает эффекта, следует пристально наблюдать за состоянием пациента и рассмотреть вариант приостановки терапии анифролумабом до разрешения инфекции.

В плацебо-контролируемом долгосрочном продленном исследовании с дополнительной продолжительностью лечения до 3 лет показатели частоты серьезных инфекций, скорректированные по воздействию препарата, были аналогичны таковым в исследованиях продолжительностью 52 недели. Исследования с участием пациентов с первичным иммунодефицитом в анамнезе не проводились.

В плацебо-контролируемые клинические исследования не включались пациенты с активным или латентным туберкулезом в анамнезе, у которых не был документирован адекватный курс лечения. Перед началом лечения анифролумабом пациентов с непролеченным латентным туберкулезом следует рассмотреть целесообразность назначения противотуберкулезной терапии.

Анифролумаб не следует назначать пациентам с активным туберкулезом.

Иммунизация

Данные об иммунном ответе на введение вакцин отсутствуют.

До начала терапии следует рассмотреть возможность завершения вакцинации в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации. Следует избегать одновременного применения живых или ослабленных вакцин у пациентов, получающих терапию анифролумабом.

Злокачественные новообразования

Влияние анифролумаба на возможное развитие злокачественных новообразований неизвестно. Исследования с участием пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе не проводились; однако пациенты с плоскоклеточным или базальноклеточным раком кожи и раком шейки матки после полного удаления или должной терапии соответствовали критериям включения в клинические исследования при СКВ.

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях продолжительностью 52 недели злокачественные новообразования (включая немеланомный рак кожи) были зарегистрированы у 1,2% пациентов, получавших анифролумаб в любой дозе, по сравнению с 0,6% пациентов, получавших плацебо (показатели частоты, скорректированные по воздействию препарата: 1,2 и 0,7 на 100 пациенто-лет соответственно). Злокачественные новообразования, за исключением немеланомного рака кожи, наблюдались у 0,7% и 0,6% пациентов, получавших анифролумаб и плацебо соответственно. Такие злокачественные новообразования, как рак молочной железы и плоскоклеточный рак, были выявлены более чем у одного пациента в группе анифролумаба.

Показатели частоты злокачественных новообразований с поправкой на воздействие препарата в течение 4 лет (3-летнее долгосрочное продленное исследование в сочетании с исследованиями продолжительностью 52 недели) составили 0,8 и 0,7 событий на 100 пациенто-лет для анифролумаба (в любой дозе) и плацебо соответственно. Типы злокачественных новообразований, отмеченные в долгосрочном продленном исследовании, соответствовали данным исследований продолжительностью 52 недели.

У пациентов с установленными факторами риска развития или рецидива злокачественного новообразования следует учитывать индивидуальное соотношение риск-польза. Следует проявлять осторожность при решении вопроса о продолжении терапии при возникновении у пациента злокачественного новообразования.

Нарушение функции почек тяжелой степени, терминальная стадия почечной недостаточности

Опыт применения препарата у пациентов с нарушением функций почек тяжелой степени или терминальной стадией почечной недостаточности отсутствует.

Беременность и период грудного вскармливания

Препарат САФНЕЛО не рекомендуется применять во время беременности, а также женщинам детородного возраста, не использующим контрацепцию, если ожидаемая польза не оправдывает потенциальный риск.

Неизвестно, выделяется ли анифролумаб с грудным молоком человека. Препарат САФНЕЛО не рекомендуется применять во время беременности, а также женщинам детородного возраста, не использующим контрацепцию, если ожидаемая польза не оправдывает потенциальный риск.

Детский возраст до 18 лет

Безопасность и эффективность анифролумаба у детей и подростков младше 18 лет не были установлены, данные отсутствуют.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования лекарственного взаимодействия не проводились.

Ожидается, что анифролумаб не подвергается метаболизму под действием ферментов печени и не выводится почками.

Образование некоторых ферментов CYP450 подавляется повышением уровня определенных цитокинов при хроническом воспалении. Анифролумаб незначительно снижает уровень некоторых цитокинов; влияние на активность CYP450 неизвестно. У пациентов, получающих одновременно применяемое лечение препаратами, являющимися субстратами CYP с узким терапевтическим индексом, когда доза подбирается индивидуально (например, варфарин), рекомендуется терапевтический мониторинг.

Иммунный ответ

Одновременное применение анифролумаба с вакцинами не изучалось (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении препарата САФНЕЛО у беременных женщин ограничены (менее 300 случаев беременности).

Исследования, проведенные на животных, не позволяют сделать окончательный вывод в отношении репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3).

Препарат САФНЕЛО не рекомендуется применять во время беременности, а также женщинам детородного возраста, не использующим контрацепцию, если ожидаемая польза не оправдывает потенциальный риск.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли анифролумаб с грудным молоком человека. В токсикологических исследованиях в молоке яванских макак был выявлен анифролумаб (см. раздел 5.3).

Нельзя исключить риск для ребенка, получающего грудное вскармливание.

Следует оценить пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу от терапии для женщины и принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо о прекращении терапии препаратом САФНЕЛО.

Фертильность

Данные о влиянии на фертильность человека отсутствуют.

В доклинических исследованиях не было выявлено негативного влияния анифролумаба на косвенные показатели фертильности (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат САФНЕЛО не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями во время лечения анифролумабом были инфекция верхних дыхательных путей (34%), бронхит (11%), инфузионная реакция (9,4%) и опоясывающий лишай (6,1%). Наиболее распространенной серьезной нежелательной реакцией был опоясывающий лишай (0,4%).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, отмеченные в контролируемых клинических исследованиях, классифицированы по системно-органным классам Медицинского словаря нормативно-

правовой деятельности (MedDRA), см. таблицу 1. Внутри каждого класса нежелательные реакции перечислены в порядке убывания частоты, а внутри одной категории частоты – в порядке убывания серьезности. Частота возникновения нежелательных реакций представлена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции

Системно-органный класс MedDRA	Предпочтительный термин MedDRA	Частота
Инфекции и инвазии	Инфекция верхних дыхательных путей ¹	Очень часто
	Бронхит ¹	Очень часто
	Опоясывающий лишай	Часто
	Инфекция дыхательных путей ¹	Часто
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность	Часто
	Анафилактическая реакция	Нечасто ²
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Инфузионная реакция	Часто

Все пациенты получали стандартную терапию.

¹ Групповые термины: инфекции верхних дыхательных путей (включая инфекции верхних дыхательных путей, ринофарингит, фарингит); бронхит (включая бронхит, вирусный бронхит, трахеобронхит); инфекция дыхательных путей (включая инфекцию дыхательных путей, вирусную инфекцию дыхательных путей, бактериальную инфекцию дыхательных путей).

² См. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций», представленный ниже, а также раздел 4.4.

Профиль безопасности при длительном применении

Пациенты, завершившие участие в исследованиях III фазы TULIP 1 или TULIP 2 до 52 недели, включались в рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое долгосрочное продленное исследование дополнительной продолжительностью 3 года (исследование TULIP LTE – см. раздел 5.1). Профиль безопасности препарата САФНЕЛО

оценивался у 257 пациентов, получавших анифролумаб в дозе 300 мг в виде внутривенных инфузий один раз в 4 недели, по сравнению со 112 пациентами, получавшими плацебо, как в рамках исследований TULIP 1 и TULIP 2, так и в долгосрочном продленном исследовании. Из них 177 (68,9%) пациентов, получавших препарат САФНЕЛО, и 52 (46,4%) пациента, получавших плацебо, получали в общей сложности лечение в течение 4 лет. В целом, профиль безопасности анифролумаба при длительном применении соответствовал данным исследований продолжительностью 52 недели.

Описание отдельных нежелательных реакций

Реакции гиперчувствительности и инфузионные реакции

Частота случаев возникновения реакций гиперчувствительности составила 2,8% в группе анифролумаба и 0,6% в группе плацебо. Все реакции гиперчувствительности были зарегистрированы в течение первых 6 инфузий. Реакции гиперчувствительности были преимущественно от легкой до средней степени тяжести и не приводили к отмене анифролумаба. Один случай развития серьезной нежелательной реакции гиперчувствительности был зарегистрирован во время первой для пациента инфузии; пациент продолжил получать анифролумаб с применением лекарственных средств для премедикации при последующих инфузиях.

В программе клинических исследований СКВ случай анафилактической реакции был зарегистрирован у 0,1% (1/837) пациентов; явление развилось после введения 150 мг анифролумаба и разрешилось после лечения (см. раздел 4.4).

Частота инфузионных реакций составила 9,4% в группе анифролумаба и 7,1% в группе плацебо. Инфузионные реакции были легкой или средней степени тяжести (наиболее частыми симптомами были головная боль, тошнота, рвота, утомляемость и головокружение); серьезных нежелательных реакций и случаев прекращения терапии анифролумабом не было. Инфузионные реакции чаще всего регистрировались в начале лечения, при первой и второй инфузии, реже – при последующих инфузиях.

Инфекции дыхательных путей (инфекция верхних дыхательных путей, инфекция дыхательных путей и бронхит)

Частота инфекции верхних дыхательных путей в группе анифролумаба составила 34,4% в сравнении с 23,2% в группе плацебо, бронхита – 10,7% в сравнении с 5,2%, инфекции дыхательных путей – 3,3% в сравнении с 1,5%. Инфекции были преимущественно несерьезными нежелательными явлениями, легкой или средней степени тяжести, и разрешались без отмены терапии анифролумабом (см. раздел 4.4).

Опоясывающий лишай

Частота случаев опоясывающего лишая составила 6,1% в группе анифролумаба и 1,3% в группе плацебо (см. раздел 4.4). В 52-недельных клинических исследованиях среднее время до начала заболевания составило 139 дней (диапазон 2–351 день).

Проявления опоясывающего лишая были представлены преимущественно локализованными кожными высыпаниями легкой или средней степени тяжести и разрешались без прекращения терапии анифролумабом. Сообщалось о случаях мультидерматомного поражения и случаях диссеминированного заболевания (включая поражение центральной нервной системы) (см. раздел 4.4).

В долгосрочном продленном исследовании показатель частоты возникновения опоясывающего лишая, скорректированный по воздействию препарата, у пациентов, получавших препарат САФНЕЛО, со временем снизился по сравнению с 52-недельными исследованиями. К 4 году лечения показатели частоты возникновения опоясывающего лишая, скорректированные по воздействию препарата, у пациентов, получавших лечение препаратом САФНЕЛО, и у пациентов, получавших плацебо, были схожими.

Иммуногенность

В исследованиях III фазы антитела к лекарственному препарату, появившиеся в ходе лечения, были обнаружены у 6 из 352 (1,7%) пациентов, получавших анифролумаб в рекомендованном режиме дозирования в течение 60-недельного периода исследования. Из-за методологических ограничений клиническая значимость данного наблюдения неизвестна.

Во время долгосрочного продленного исследования (со 2 по 4 годы лечения) антитела к лекарственному препарату, появившиеся в ходе лечения, были обнаружены еще у 5 пациентов, получавших препарат САФНЕЛО; нейтрализующих антител обнаружено не было.

Резюме пострегистрационных данных

В ходе пострегистрационного применения препарата САФНЕЛО были выявлены нежелательные реакции, приведенные далее по тексту. Достоверно определить частоту, как правило, не представляется возможным, поскольку сообщения о таких реакциях поступают спонтанно из неопределенной по численности популяции и, таким образом, отражают частоту сообщений об этих нежелательных реакциях. Поэтому частота таких

нежелательных реакций определяется как «частота неизвестна» (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: артралгия.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Специалистам здравоохранения рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях на фоне применения лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Сайт: <https://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

В клинических исследованиях пациентам с СКВ внутривенно вводили препарат в дозах до 1000 мг без признаков дозолимитирующей токсичности.

Лечение

Специального лечения в случаях передозировки анифролумаба не существует. В случае передозировки пациенту следует проводить поддерживающее лечение с соответствующим наблюдением при необходимости.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; моноклональные антитела.

Код АТХ: L04AG11

Механизм действия

Анифролумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело класса иммуноглобулина G1 каппа, которое связывается с субъединицей 1 рецептора интерферона (ИФН) типа I (IFNAR1) с высокой специфичностью и аффинностью. Это связывание подавляет передачу сигналов ИФН типа I, тем самым блокируя биологическую активность ИФН типа I. Анифролумаб также способствует интернализации IFNAR1, тем самым снижая количество IFNAR1 на поверхности клеток, доступных для сборки рецептора. Блокада рецептор-опосредованной передачи сигналов ИФН типа I ингибирует экспрессию ИФН-зависимых генов, а также последующие воспалительные и иммунологические процессы. Ингибирование ИФН типа I подавляет дифференцировку плазматических клеток и нормализует субпопуляции Т-клеток периферической крови, восстанавливая баланс между приобретенным и врожденным иммунитетом, который нарушен при СКВ.

Фармакодинамические эффекты

У взрослых пациентов с СКВ введение анифролумаба в дозах ≥ 300 мг путем внутривенной инфузии каждые 4 недели продемонстрировало последовательное подавление ($\geq 80\%$) 21 гена фармакодинамической сигнатуры ИФН типа I в крови. Эта супрессия наблюдалась, начиная с 4 недели после начала терапии, и либо поддерживалась, либо усиливалась на протяжении 52 недель лечения. После отмены анифролумаба в конце 52-недельного периода лечения в клинических исследованиях у пациентов с СКВ фармакодинамическая сигнатура ИФН типа I в образцах крови возвращалась к исходным уровням в течение 8–12 недель. При введении анифролумаба в дозе 150 мг внутривенно было показано подавление сигнатуры гена на $< 20\%$ в начале лечения, достигавшее максимума $< 60\%$ к концу периода лечения.

У пациентов с СКВ с наличием антител к нативной двухцепочечной ДНК (анти-дсДНК) исходно терапия анифролумабом в дозе 300 мг в течение 52 недель привела к количественному снижению уровня анти-дсДНК.

У пациентов с исходно низкими уровнями компонентов системы комплемента (C3 и C4) после 52 недель терапии анифролумабом наблюдалось повышение уровней компонентов системы комплемента.

Клиническая эффективность и безопасность

Клинические исследования III фазы TULIP 1 и TULIP 2

Безопасность и эффективность анифролумаба оценивали в ходе двух многоцентровых, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований III фазы с 52-недельным периодом терапии (исследования TULIP 1 и TULIP 2) у пациентов с СКВ, диагностированной в соответствии с критериями классификации Американской коллегии ревматологов (пересмотренными в 1997 г.).

Все пациенты были в возрасте ≥ 18 лет и со среднетяжелой или тяжелой СКВ, с индексом активности СКВ 2000 (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000, SLEDAI-2K) ≥ 6 баллов, органическим поражением на основании оценки Британской группы по изучению системной красной волчанки (British Isles Lupus Assessment Group, BILAG) и индексом общей оценки врача (Physician Global Assessment, PGA) ≥ 1 , несмотря на стандартную терапию СКВ, исходно состоявшую из одного препарата или любой комбинации пероральных глюкокортикостероидов (ГКС), противомаларийных препаратов и/или иммунодепрессантов. За исключением перорального ГКС (преднизона или его эквивалента), снижение дозы которого было предусмотрено протоколом, пациенты во время участия в клинических исследованиях продолжали получать препараты стандартной терапии СКВ в стабильных дозах. В исследования не включались пациенты с тяжелым активным волчаночным нефритом и пациенты с тяжелым активным поражением центральной нервной системы при СКВ. Применение других биологических препаратов и циклофосфида во время участия в клинических исследованиях не разрешалось. Пациенты, получавшие другие виды биологической терапии, могли быть включены в исследования после отмывочного периода, соответствовавшего, как минимум, 5 периодам полувыведения этих препаратов. Оба исследования проводились в странах Северной Америки, Европы, Южной Америки и Азии. Пациенты получали анифролумаб или плацебо в виде внутривенной инфузии каждые 4 недели.

Исследования TULIP 1 (N = 457) и TULIP 2 (N = 362) имели сходный дизайн.

В исследовании TULIP 1 первичной конечной точкой был показатель ответа на терапию у пациентов с СКВ (Systemic Lupus Erythematosus Responder Index, SRI-4), определенный как соответствие каждому из следующих критериев на 52 неделе по сравнению с исходными показателями:

- снижение индекса активности не менее чем на 4 балла по шкале SLEDAI-2K по сравнению с исходным значением;
- отсутствие вовлечения новых систем органов, как определено 1 или более пунктами BILAG A или 2 или более пунктами BILAG B по сравнению с исходным состоянием;
- отсутствие усиления активности СКВ, определяемой увеличением индекса не менее чем на 0,30 балла по 3-балльной визуально-аналоговой шкале PGA по сравнению с

исходным состоянием;

- лекарственные препараты, применение которых ограничивалось условиями протокола, не применялись за пределами, разрешенными протоколом;
- терапия не прекращалась.

В исследовании TULIP 2 первичной конечной точкой был ответ в соответствии с комплексной оценкой Британской группы по изучению системной красной волчанки, (British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment, BICLA) на 52 неделе, определяемый как улучшение во всех доменах органов с исходной активностью средней или тяжелой степени:

- снижение всех исходных показателей BILAG от А до В/С/Д и исходных показателей BILAG от В до С/Д и отсутствие ухудшения показателей BILAG в других системах органов, что определялось как не менее чем 1 новый показатель BILAG А или не менее 2 новых показателей BILAG В;
- отсутствие ухудшения по сравнению с исходным уровнем по SLEDAI-2K, где ухудшение определяется как увеличение по сравнению с исходным уровнем более чем на 0 баллов;
- отсутствие ухудшения по сравнению с исходным уровнем активности СКВ, где ухудшение определяется увеличением $\geq 0,30$ балла по 3-балльной шкале визуально-аналоговой шкале PGA;
- лекарственные препараты, применение которых ограничивалось условиями протокола, не применялись за пределами, разрешенными протоколом;
- терапия не прекращалась.

Вторичные конечные точки эффективности в обоих исследованиях включали поддержание сниженной дозы перорального ГКС и ежегодную частоту обострений. В обоих исследованиях оценивалась эффективность анифролумаба в дозе 300 мг по сравнению с плацебо.

Демографические данные пациентов в исследованиях TULIP 1 и TULIP 2, в целом, были одинаковыми; средний возраст составлял 41,3 и 42,1 года (от 18 до 69 лет), 4,4% и 1,7% были в возрасте ≥ 65 лет, 92% и 93% были женского пола, 71% и 60% были представителями европеоидной расы, 14% и 12% – представителями негроидной расы или афроамериканцами, а 5% и 17% – представителями монголоидной расы. В обоих исследованиях 72% пациентов имели высокую активность заболевания (оценка SLEDAI-2K ≥ 10). В исследованиях TULIP 1 и TULIP 2, соответственно, у 48% и 49% пациентов отмечалось тяжелое поражение (BILAG А), по крайней мере, в 1 системе органов, а у 46%

и 47 % пациентов – среднетяжелое поражение (BILAG B), по крайней мере, в 2 системах органов. Исходно наиболее часто отмечалось поражение (BILAG A или B) кожного покрова и слизистых оболочек (исследование TULIP 1: 87%, исследование TULIP 2: 85%) и опорно-двигательного аппарата (исследование TULIP 1: 89%, исследование TULIP 2: 88%).

В исследованиях TULIP 1 и TULIP 2 90% пациентов были серопозитивными в отношении антиядерных антител (в обоих исследованиях), 45% и 44% в отношении анти-дсДНК; 34% и 40% пациентов имели низкий уровень С3, а 21% и 26 % – низкий уровень С4.

Исходная одновременно применяемая стандартная терапия СКВ включала пероральные ГКС (исследование TULIP 1: 83%, исследование TULIP 2: 81%), противомаларийные препараты (исследование TULIP 1: 73%, исследование TULIP 2: 70%) и иммунодепрессанты (исследование TULIP 1: 47%, исследование TULIP 2: 48%; включая азатиоприн, метотрексат, микофенолат и мизорибин). У пациентов, принимавших пероральные ГКС (преднизон или эквивалент) в начале исследования, средняя суточная доза составляла 12,3 мг в исследовании TULIP 1 и 10,7 мг в исследовании TULIP 2. В течение 8–40 недель пациентам, исходно получавшим пероральный ГКС в дозе ≥ 10 мг/сутки, требовалось снизить дозу до $\leq 7,5$ мг/сутки, если только не наблюдалось ухудшения активности заболевания.

В отношении ответа BICLA и SRI-4 пациенты, прекратившие лечение до 52 недели, считались пациентами, не ответившими на лечение. В исследованиях TULIP 1 и TULIP 2 соответственно 35 (19%) и 27 (15%) пациентов, получавших анифролумаб, и 38 (21%) и 52 (29%) пациентов, получавших плацебо, прекратили лечение до 52 недели. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты эффективности у взрослых с СКВ в исследованиях TULIP 1 и TULIP 2

	Исследование TULIP 1		Исследование TULIP 2	
	Анифролумаб 300 мг	Плацебо	Анифролумаб 300 мг	Плацебо
Ответ по BICLA на неделе 52 ¹				
Частота ответа на лечение, % (n/N)	47,1 (85/180)	30,2 (55/184)	47,8 (86/180)	31,5 (57/182)
Разница в % (95% ДИ ²)	17,0 (7,2; 26,8)		16,3 (6,3; 26,3)	
<u>Компоненты ответа по BICLA:</u>				
Улучшение по BILAG, n (%) ³	85 (47,2)	58 (31,5)	88 (48,9)	59 (32,4)

Отсутствие ухудшения по SLEDAI-2K, n (%) ³	121 (67,2)	104 (56,5)	122 (67,8)	94 (51,6)
Отсутствие ухудшения по PGA, n (%) ³	117 (65,0)	105 (57,1)	122 (67,8)	95 (52,2)
Без прекращения лечения, n (%)	145 (80,6)	146 (79,3)	153 (85,0)	130 (71,4)
Без применения препаратов ограниченного использования за пределами, разрешенными протоколом, n (%)	140 (77,8)	128 (69,6)	144 (80,0)	123 (67,6)
Ответ по SRI-4 на неделе 52 ¹				
Частота положительного ответа на лечение, % (n/N) ³	49,0 (88/180)	43,0 (79/184)	55,5 (100/180)	37,3 (68/182)
Разница в % (95% ДИ)	6,0 (-4,2; 16,2)		18,2 (8,1; 28,3)	
Устойчивое снижение дозы пероральных ГКС ⁴				
Частота ответа на лечение, % (n/N) ³	49,7 (51/103)	33,1 (34/102)	51,5 (45/87)	30,2 (25/83)
Разница в % (95% ДИ)	16,6 (3,4; 29,8)		21,2 (6,8; 35,7)	
Частота обострений				
Среднегодовая частота обострений (95% ДИ)	0,57 (0,43; 0,76)	0,68 (0,52; 0,90)	0,43 (0,31; 0,59)	0,64 (0,47; 0,86)
Отношение частот (95% ДИ)	0,83 (0,61; 1,15)		0,67 (0,48; 0,94)	

Все пациенты получали стандартную терапию.

- ¹ BICLA и SRI-4 основаны на комбинированной оценке, где прекращение лечения или ограниченное использование препаратов являются частью критериев ответа.
- ² Доверительный интервал.
- ³ Пациенты, прекратившие лечение или принимавшие препараты ограниченного использования сверх разрешенных протоколом пределов, считались не ответившими на лечение.
- ⁴ Подгруппа пациентов, исходно получавших пероральный ГКС в дозе ≥ 10 мг/сутки. Ответившими на лечение считались пациенты при снижении дозы перорального ГКС $\leq 7,5$ мг/сутки на 40 неделе и поддержании сниженной дозы до 52 недели.

Пациенты, завершившие участие в исследованиях III фазы TULIP 1 или TULIP 2 до 52 недели, включались в рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое долгосрочное продленное исследование дополнительной продолжительностью 3 года. Пациенты, которые получали анифролумаб в дозе 150 или 300 мг в исследованиях TULIP 1 или TULIP 2, получали анифролумаб в дозе 300 мг в долгосрочном продленном исследовании III фазы. Пациенты, получавшие плацебо в исследованиях TULIP 1 или TULIP 2, были повторно рандомизированы в соотношении 1:1 в группы анифролумаба в дозе 300 мг или плацебо. Поэтому соотношение количества пациентов в группах анифролумаба и плацебо в долгосрочном продленном исследовании составляло примерно 1:4.

Эффективность анифролумаба при длительном применении оценивали у пациентов, получавших анифролумаб в дозе 300 мг или плацебо как в исследованиях TULIP 1 или TULIP 2, так и в долгосрочном продленном исследовании. По данным длительного наблюдения, у пациентов, получающих анифролумаб в дозе 300 мг, отмечается снижение активности заболевания (оцениваемой по среднему значению индекса активности SLEDAI-2K). В ходе долгосрочного продленного исследования разрешалось корректировать дозу пероральных ГКС в зависимости от клинической картины, по протоколу исследования не требовалось придерживаться определенной схемы снижения дозы пероральных ГКС. На протяжении долгосрочного продленного исследования в группе анифролумаба в дозе 300 мг применение пероральных ГКС по сравнению с группой плацебо продолжало снижаться.

Во время долгосрочного продленного исследования показатели частоты нежелательных явлений, приведших к прекращению лечения, скорректированные по воздействию препарата, составили 1,9 и 2,1 на 100 пациенто-лет для пациентов, получающих анифролумаб и плацебо соответственно.

Показатели частоты серьезных нежелательных явлений, скорректированные по воздействию препарата, составили 8,6 на 100 пациенто-лет для анифролумаба и 11,4 на 100 пациенто-лет для плацебо.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика анифролумаба изучалась у взрослых пациентов с СКВ после внутривенного введения в дозе от 100 до 1000 мг один раз в 4 недели и у здоровых добровольцев после однократного введения.

В диапазоне доз от 100 мг до 1000 мг фармакокинетика анифролумаба нелинейная. Экспозиция снижалась быстрее при дозах менее 300 мг каждые 4 недели (рекомендуемая

доза).

Абсорбция

Препарат САФНЕЛО вводится путем внутривенной инфузии.

Распределение

На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа, расчетные центральный и периферический объемы распределения анифролумаба составляли 2,93 л (с коэффициентом межиндивидуальной вариабельности (CV) 26,9%) и 3,3 л, соответственно, для пациента с массой тела 69,1 кг.

Биотрансформация

Анифролумаб является белком, поэтому специфические исследования его метаболизма не проводились.

Анифролумаб выводится IFNAR-опосредованным путем, и предполагается, что анифролумаб расщепляется в ретикулоэндотелиальной системе до низкомолекулярных пептидов и отдельных аминокислот протеолитическими ферментами, широко представленными в организме.

Элиминация

Из-за насыщения IFNAR1-опосредованного клиренса при более высоких дозах увеличение экспозиции зависит от дозы сверхлинейно.

Расчетный типичный системный клиренс (CL), полученный при моделировании популяционной фармакокинетики, составил 0,193 л/сутки с CV 33,0%. Медиана CL медленно снижается с течением времени на 8,4% после 1 года лечения. При долгосрочном наблюдении было установлено, что клиренс анифролумаба был стабильным в период со 2 по 4 годы лечения.

Основываясь на популяционном анализе фармакокинетики, концентрации в сыворотке крови были ниже определяемых у большинства пациентов (95%) приблизительно через 16 недель после введения последней дозы анифролумаба, если анифролумаб вводился в течение одного года.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Не было выявлено клинически значимых различий системного клиренса, требующих коррекции дозы, в зависимости от возраста, расы, этнической принадлежности, региона,

пола, интерферонового статуса или массы тела.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

На основании популяционного фармакокинетического анализа возраст (от 18 до 69 лет) не влиял на клиренс анифролумаба; массив данных популяции для оценки фармакокинетики включал 20 (3%) пациентов ≥ 65 лет.

Пациенты с нарушением функции почек

Специальных клинических исследований для изучения влияния нарушения функции почек на фармакокинетику анифролумаба не проводилось. По данным популяционных фармакокинетических исследований клиренс анифролумаба был сопоставим у пациентов с СКВ со снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) легкой (60–89 мл/мин/1,73 м²) и средней степени тяжести (30–59 мл/мин/1,73 м²), и у пациентов с нормальной функцией почек (≥ 90 мл/мин/1,73 м²). Пациенты с СКВ со снижением рСКФ тяжелой степени или терминальной стадией почечной недостаточности (< 30 мл/мин/1,73 м²) не включались в клинические исследования; анифролумаб не выводится почками.

Пациенты с соотношением белок/креатинин в моче > 2 мг/мг не включались в клинические исследования. На основании популяционного фармакокинетического анализа повышенное соотношение белок/креатинин в моче не оказывало значительного влияния на клиренс анифролумаба.

Пациенты с нарушением функции печени

Специальных клинических исследований для изучения влияния нарушения функции печени на фармакокинетику анифролумаба не проводилось.

Как моноклональное антитело IgG1, анифролумаб, в основном, выводится путем катаболизма и, как ожидается, не подвергается метаболизму с участием ферментов печени, и поэтому такие изменения функции печени вряд ли влияют на выведение анифролумаба. На основании популяционного фармакокинетического анализа исходные показатели биомаркеров функции печени (аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ) $\leq 2,0 \times$ верхняя граница нормы (ВГН) и общий билирубин) не оказали клинически значимого влияния на клиренс анифролумаба.

Лекарственные взаимодействия

На основании популяционного фармакокинетического анализа совместный прием

пероральных ГКС, противомаларийных препаратов, иммунодепрессантов (включая азатиоприн, метотрексат, микофенолат и мизорибин), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ингибиторов гидроксиметилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) существенно не влиял на фармакокинетику анифролумаба.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные

Данные доклинических исследований, полученные в стандартных исследованиях фармакологической безопасности или исследованиях токсичности повторных доз у яванских макаков, не выявили особой опасности для человека.

Мутагенность и канцерогенность

Анифролумаб представляет собой моноклональное антитело, поэтому исследования генотоксичности и канцерогенности не проводились.

В моделях блокады IFNAR1 на грызунах был отмечен повышенный канцерогенный потенциал. Клиническая значимость данных результатов неизвестна.

Репродуктивная токсичность

Эмбриофетальная токсичность

В исследовании пре- и постнатального развития, проведенном на яванских макаках, была отмечена повышенная частота потери эмбриона и плода; частота данных результатов была в пределах исторических контрольных значений и не была статистически значимой. Значимость данных результатов для человека неизвестна. При экспозиции (площадь под фармакокинетической кривой, AUC), примерно в 28 раз превышающей экспозицию у человека при применении максимальной рекомендованной дозы, последствий для матери или постнатального развития не наблюдалось. На основании имеющихся данных нельзя исключить потенциальное влияние анифролумаба на зачатие и имплантацию.

Фертильность

Влияние на мужскую и женскую фертильность непосредственно в исследованиях на животных не оценивалось. В 9-месячном исследовании с введением повторных доз не было выявлено нежелательных эффектов анифролумаба в отношении косвенных показателей мужской или женской фертильности на основании параметров анализа спермы, стадий сперматогенеза, менструального цикла, массы органов и гистопатологических данных при

изучении репродуктивных органов яванских макак при экспозиции (AUC), примерно в 58 раз превышавшей таковую у человека при применении максимальной рекомендованной дозы.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-гистидин

L-гистидина гидрохлорида моногидрат

L-лизина гидрохлорид

α,α -трегалозы дигидрат

Полисорбат 80

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

После разбавления

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение 24 часов при температуре от 2 до 8 °C и в течение 4 часов при температуре 25 °C.

С микробиологической точки зрения препарат подлежит немедленному применению после разбавления. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя и, в целом, не должно превышать 24 часов при температуре от 2 до 8 °C.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре от 2 до 8 °C, в оригинальной упаковке (пачке картонной).

Условия хранения после разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержимое первичной упаковки

По 2,0 мл (300 мг / 2,0 мл) в стеклянные флаконы (тип I), закрытые резиновой пробкой из

хлорбутила, обжатой сверху алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой («флип-офф»). По 1 флакону с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Флаконы препарата САФНЕЛО предназначены для однократного применения. Медицинским работникам следует соблюдать правила асептики при приготовлении раствора.

Приготовление раствора

1. Перед применением проводят визуальный осмотр лекарственного препарата на предмет наличия механических включений и изменения цвета. Препарат САФНЕЛО представляет собой жидкость от прозрачной до опалесцирующей, от бесцветной до желтоватого цвета. Если жидкость мутная, ее цвет изменен, и отмечаются видимые механические включения, флакон утилизируют. Не следует встряхивать флакон.
2. Из мешка для инфузий, содержащего 50 мл или 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций, извлекают и утилизируют 2,0 мл раствора.
3. 2,0 мл препарата САФНЕЛО, концентрата для приготовления раствора для инфузий, извлекают из флакона и переносят в мешок для инфузий.
4. Перемешивают раствор, осторожно переворачивая. Не встряхивать.
5. Концентрат, оставшийся во флаконе, утилизируют.
6. Раствор для инфузий рекомендуется вводить сразу же после приготовления. Если раствор для инфузий хранился в холодильнике (см. раздел 6.3), перед введением его следует оставить до достижения комнатной температуры 15–25 °C.

Утилизация

Неиспользованный лекарственный препарат и расходные материалы следует утилизировать в соответствии с локальными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швеция

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция / AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО АстраЗенека Фармасьютикалз

123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

Тел.: +7 (495) 7995699

Факс: +7 (495) 7995698

Электронная почта: Safety.Russia@astrazeneca.com

ProductQuality.ru@astrazeneca.com

Республика Казахстан

Представительство ЗАК «АстраЗенека Ю-Кей Лимитед»

Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, ул. Кунаева, д. 77, офис 101

Тел.: +7 727 232 14 15

Электронная почта: adverse.events.kz@astrazeneca.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001857)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

27.02.2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата САФНЕЛО доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>.